

PARASITOLOGIE

EFFETS DE LA SUPPLÉMENTATION EN FER
SUR L'INFECTION PALUSTRE

Par J.-P. CHIPPAUX (*), D. SCHNEIDER (**), A. APLOGAN (**),
J.-L. DYCK (**) & J. BERGER (**) (***)

RÉSUMÉ

Une étude a été réalisée dans un village du sud Togo chez 241 enfants de 6 à 36 mois répartis en deux groupes par tirage aléatoire. Le premier groupe (G_1) a reçu 2,5 mg.kg⁻¹ de bêtaïne ferreux chaque jour pendant 3 mois, l'autre groupe (G_2) un placebo d'aspect identique. L'administration des comprimés s'est faite en double aveugle. Un troisième groupe d'enfants (G_3) a été constitué à partir des deux précédents et ne comporte que des enfants fortement anémiés qui ont reçu une supplémentation en fer. Un premier bilan établi avant tout traitement (T_0), a été suivi d'un deuxième bilan identique à la fin de la supplémentation (T_3) et d'un dernier, 6 mois après l'arrêt du traitement (T_6) dans les trois groupes. Ce bilan comprenait la recherche de nombreux paramètres cliniques et biologiques parmi lesquels une mesure de la parasitémie palustre et le titrage des anticorps antipalustres en immunofluorescence. La supplémentation est intervenue pendant la période de transmission maximale du paludisme à *Plasmodium falciparum*, c'est-à-dire au cours de la saison des pluies.

Les indices plasmodiques de chacun des trois groupes aux trois temps de l'étude ne sont pas significativement différents. Les densités parasitaires moyennes décroissent nettement au cours de la saison des pluies et après celle-ci, sans que les différences entre les groupes soient significatives. La fréquence de fortes parasitémies (> 10 000 globules rouges parasités par mm³, considéré comme seuil pathogène), identique dans tous les groupes, s'abaisse sensiblement en fin de saison des pluies et en saison sèche. Enfin, l'évolution des anticorps antipalustres ne montre aucune variation entre les trois groupes.

Nous n'avons pas constaté, dans la tranche d'âge de 6 à 36 mois, que la supplémentation en fer modifie la sensibilité de l'organisme à l'infection palustre ni sa réponse.

Mots-clés : PALUDISME, FER, SUPPLÉMENTATION, TOGO.

SUMMARY

Iron supplementation effect on malaria infection.

An iron supplementation trial had been performed in a southern village of Togo during the rainy season when occurs malaria transmission. 241 infants from 6 to 36 months old were matched in two randomised groups. The first one (G_1) received oral iron supplementation every day during three months. The second group (G_2) received placebo.

(*) Entomologiste médical ORSTOM, Antenne OCCGE de Cotonou, Bénin. Adresse actuelle : Centre Pasteur, BP 1274, Yaoundé, Cameroun.

(**) Nutritionnistes ORSTOM, Centre ORSTOM de Lomé.

(***) Manuscrit n° 1072. Séance du 13 mars 1991.

ORSTOM Fonds Documentaire

N° : 34097
Cote : B exp 1

Tablet administration was double blind made. A third group (G_3) had been created from two others with anaemic infants and received daily iron supplementation. Three biological and clinical surveys were done, i) before the trial (T_0), ii) after supplementation (T_1) and iii) six months later (T_2). Several parameters were studied including malaria parasite density and titration of malaria antibodies.

For each group the prevalence of *Plasmodium falciparum* was identical in the three surveys. Means of parasite density decreased during and after rainy season but variations were not significant. High parasitaemia frequency (i.e. > 10 000 parasited red cells per mm^3 , considered as pyrogenic threshold) were identical in all groups and decreased after rainy season. Antibodies titers did not show any variation in the three groups. It seems that iron supplementation did not modify in 6 to 36 months infants the susceptibility to malaria nor the organism response.

Key-words: MALARIA, IRON, SUPPLEMENTATION, TOGO.

INTRODUCTION

Le rôle du fer dans la résistance ou la susceptibilité aux infections en général et au paludisme en particulier est très controversé.

Plusieurs auteurs ont rapporté des cas d'accès palustres confirmés survenant au décours d'une supplémentation en fer (BYLES and D'SA, 1970; MASAWE *et al.*, 1974; MURRAY *et al.*, 1978). OPPENHEIMER *et al.* (1986) ont montré lors d'une étude en double aveugle, que la supplémentation en fer augmentait le risque d'infection palustre. Plus récemment, IHEANACHO *et al.* (1990) ont observé l'inhibition de la schizogonie de *Plasmodium falciparum* en culture en présence d'un chélateur du fer.

En revanche, plusieurs auteurs notent une plus grande susceptibilité à l'infection, se traduisant par une morbidité accrue, chez les enfants carencés en fer (ANDELMAN and SERED, 1966; HIGGS and WELLS, 1973; PEARSON and ROBINSON, 1976).

Nous avons étudié l'effet de la supplémentation en fer chez des enfants de 6 mois à 3 ans dans un village du sud Togo en région d'holoendémie palustre.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

a) Population.

L'étude a été conduite dans un village du sud Togo à 50 km environ de Lomé. 241 enfants de 6 mois à 3 ans ont été répartis par tirage aléatoire dans deux groupes. Le premier (G_1) a reçu une supplémentation en fer quotidienne *per os* de 2,5 mg.kg⁻¹ de bétaine ferreux. Le deuxième groupe (G_2) a reçu un placebo d'aspect identique. La prise des comprimés s'est faite, en double insu, sous le contrôle de l'un de nous pendant trois mois. Pour des raisons éthiques, les enfants présentant une anémie sévère (hémoglobine < 80 g.l⁻¹) ont été exclus de leur groupe respectif pour constituer un troisième groupe (G_3) et ont reçu une supplémentation en fer. Les trois groupes ont été suivis de façon identique au cours de l'étude.

La supplémentation s'est effectuée au cours de la saison des pluies qui correspond au maximum de transmission du paludisme dans cette région (AKOGBÉTO *et al.*, en préparation; CHIPPAUX et AKOGBÉTO, sous presse).

b) Analyses.

Avant la supplémentation (= T₀), à l'arrêt de celle-ci (3 mois après le début de l'étude = T₃) et 6 mois après l'arrêt de la supplémentation (= T₉), les enfants ont fait l'objet d'un bilan clinique et biologique complet sur sang veineux comprenant :

- hémogramme (hémoglobine, hématocrite, numération formule sanguine),
- électrophorèse de l'hémoglobine,
- dosage du fer (méthode colorimétrique) et de la ferritine (ELISA, références NIBSC, Londres),
- dosage des protides totaux et de l'albumine (kits BioMérieux),
- dosage des orosomucoïdes, de la C-Réactive Protéine et de l'haptoglobine (immuno-diffusion Mancini, IDR Berhing),
- identification et numération des lymphocytes B et T totaux et des sous-populations T auxiliaires, T suppresseurs et thymocytes (OKT, immunofluorescence au FITC, Ortho-Diagnostic System Inc, Westwood),
- intradermoréaction (multi-test Mérieux),
- mesure de la densité des formes asexuées de *Plasmodium falciparum* et de toutes les formes sanguines de *P. malariae* et *P. ovale*, sur frottis sanguin avec un seuil de détection moyen de 150 globules rouges parasités par millimètre cube (= GRP), soit inférieur à 0,004 % des hématies,
- titrage des anticorps antipalustres en immunofluorescence effectué le même jour pour les trois prélèvements de chaque enfant (Falciparum Spot®, BioMérieux).

RÉSULTATS

L'évolution de l'effectif est donné dans le tableau I.

Nous avons comparé les indices plasmodiques, les densités parasitaires et le titrage des anticorps antipalustres chez les enfants appartenant à ces différents groupes.

TABLEAU I
Effectifs de chaque groupe.

	G ₁	G ₂	G ₃	Total
Avant (T ₀)	95	95	30	220
Arrêt (T ₃)	91	84	30	205
+ 6 mois (T ₉)	84	79	29	192

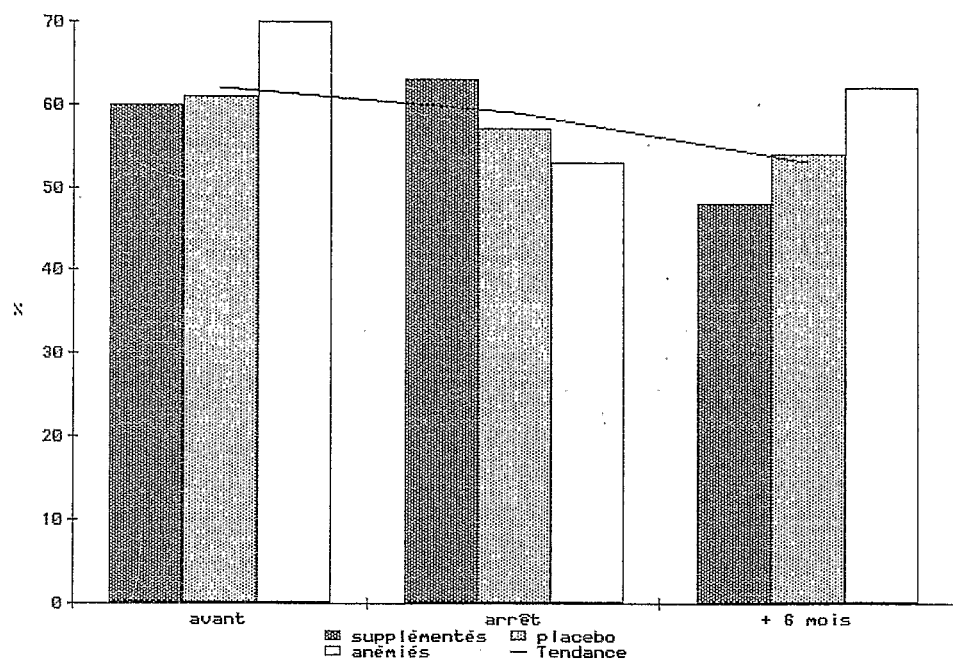


Fig. 1. — Évolution de l'indice plasmodique.

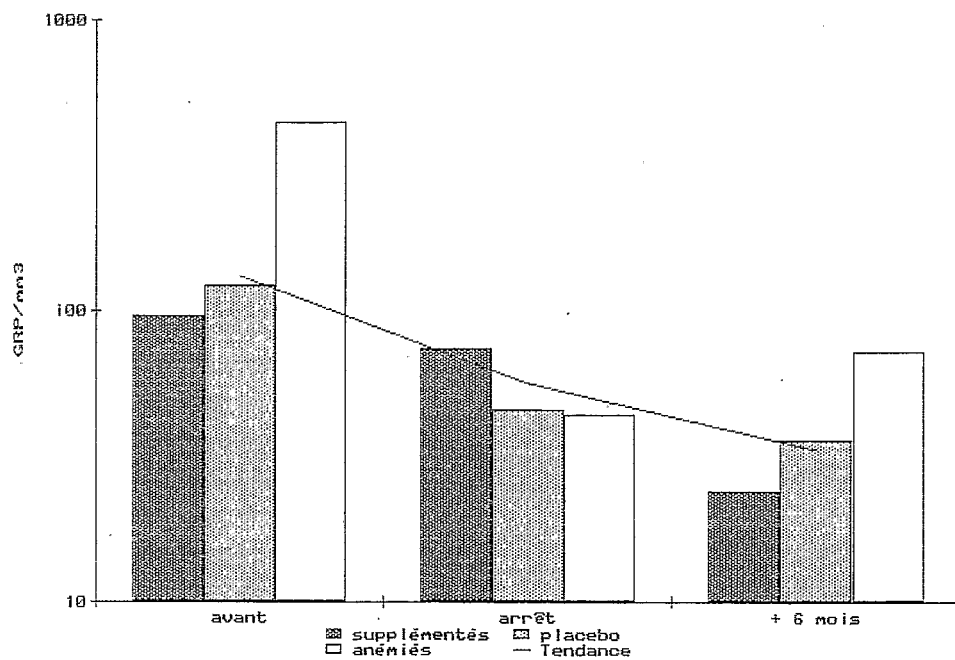


Fig. 2. — Évolution de la densité parasitaire.

a) *Indices plasmodiques* (fig. 1).

Les indices plasmodiques ne sont pas significativement différents d'un groupe à l'autre, ni d'une période à l'autre de l'étude. Le seuil de probabilité est constamment supérieur à 25 %.

b) *Densités parasitaires* (fig. 2).

La différence de densité parasitaire moyenne entre le groupe supplémenté (G_1) et le groupe placebo (G_2) n'est jamais significative (au seuil de $p > 0,35$). Les sujets sévèrement anémiés (G_3) présentent, avant la supplémentation, des parasitémies franchement plus élevées, à la limite du seuil de significativité par rapport au groupe supplémenté ($t = 1,80$; $p < 0,08$) et par rapport au groupe placebo ($t = 1,48$; $p < 0,15$). Après la supplémentation, la différence de densité parasitaire n'est plus significative ni avec le groupe supplémenté ($t = 0,68$; $p > 0,50$), ni avec le groupe placebo ($t = 0,06$; $p > 0,95$). Six mois après l'arrêt de la supplémentation, la différence de densité parasitaire moyenne entre le groupe sévèrement anémié et le groupe supplémenté redevient significativement limite ($t = 1,47$; $p < 0,15$), mais pas avec le groupe placebo ($t = 0,94$; $p > 0,35$).

c) *Fréquence de densités parasitaires élevées.*

Selon les auteurs le seuil pyrogénique de la parasitémie évolue entre 3 000 GRP/mm³ (CHIPPAUX *et al.*, sous presse) et 10 000 GRP/mm³ (GAZIN *et al.*, 1988).

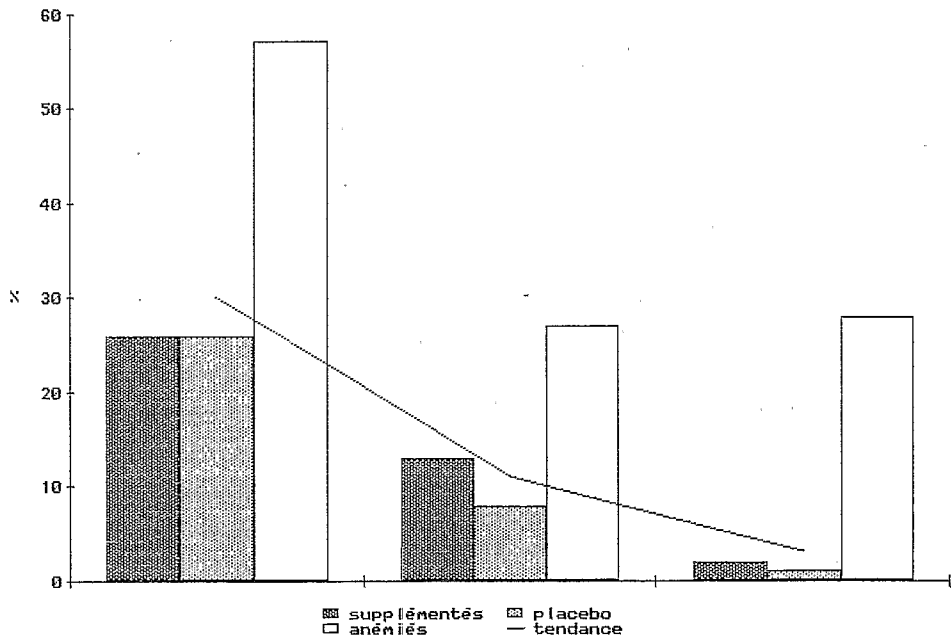


Fig. 3. — Évolution de la fréquence d'enfants dépassant le seuil de 3 000 globules rouges parasités par millimètre cube.

La fréquence de parasitémies supérieures à 3 000 GRP/mm³ n'est pas significativement modifiée par la supplémentation en fer. En revanche, la baisse de fréquence des parasitémies supérieures à 3 000 GRP/mm³ au cours de l'étude est significative ($\chi^2 = 20,84$; ddl = 2; $p < 0,0001$ dans le groupe supplémenté; $\chi^2 = 28,24$; ddl = 2; $p < 0,00001$ dans le groupe placebo; $\chi^2 = 17,36$; ddl = 2; $p < 0,001$ dans le groupe des enfants sévèrement anémiés avant la supplémentation). Cette baisse de la fréquence des fortes charges plasmodiales, liée aux variations saisonnières et, sans doute, au traitement antimalarique dont ont bénéficié tous les enfants, est identique dans chaque groupe d'enfants (fig. 3).

Les différences de fréquences de parasitémies supérieures à 10 000 GRP/mm³ ne montrent aucune évolution significative en fonction de la supplémentation (fig. 4). La même variation saisonnière que pour le seuil de 3 000 GRP/mm³, quoique plus discrète, s'observe ici.

d) Anticorps antipalustres (fig. 5).

Aucune variation significative n'apparaît dans l'évolution des titres moyens d'anticorps ni en fonction des groupes, ni en fonction du temps.

DISCUSSION

OPPENHEIMER *et al.* (1986) avaient observé une augmentation de la prévalence palustre au cours de l'année suivant l'administration parentérale de fer. Toute-

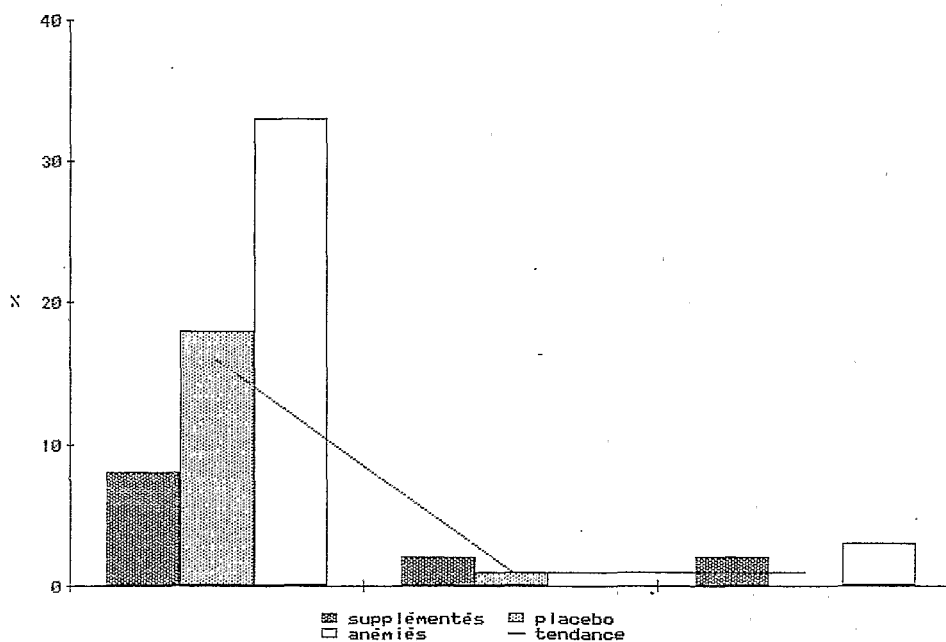


Fig. 4. — Évolution de la fréquence d'enfants dépassant le seuil de 10 000 globules rouges parasités par millimètre cube.

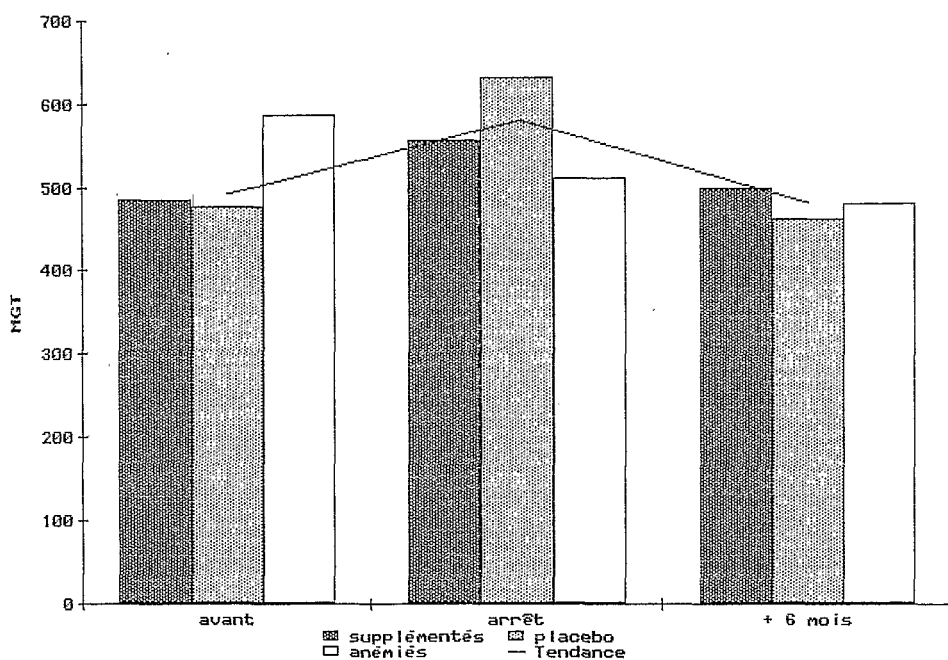


Fig. 5. — Évolution du titre des anticorps.

fois, ils n'avaient pas démontré la gravité particulière de l'infection chez les nourrissons supplémentés par rapport à un groupe placebo.

Nos résultats, chez des enfants plus âgés dans l'ensemble, et après une supplémentation *per os* de trois mois, ne semblent pas confirmer cette observation. En revanche, nous sommes en parfait accord avec HARVEY *et al.* (1989) qui concluent également à l'absence d'effet significatif de la supplémentation en fer sur l'indice plasmodique, la densité parasitaire et le titre des anticorps antiplasmodiques chez des enfants d'âge scolaire.

La prévalence et la charge parasitaire sont identiques dans les deux groupes comparés à tous les stades de l'étude, à un seuil de probabilité largement supérieur à 35 %. Il est vrai que la baisse de densité parasitaire observée dans le groupe placebo est plus importante (- 62 %) que dans le groupe supplémenté (- 23 %). Mais cela s'oppose nettement à la remarquable diminution de la densité parasitaire (- 90 %) enregistrée dans le groupe fortement anémié et supplémenté (G_3). Tout se passe comme si, dans ce groupe particulier, le fer conférait une protection partielle contre le paludisme. L'anémie, peut-être liée à l'hémolyse palustre, se normalise après la supplémentation (T_3). Six mois après l'arrêt de la supplémentation (T_9), une discrète augmentation de l'infection palustre pourrait s'expliquer par une susceptibilité plus grande de ces enfants appartenant à un groupe fortement biaisé. Quoi qu'il en soit, la supplémentation en fer a, dans ce groupe, apporté une amélioration sensible, même si elle n'est pas significative.

Les signes de gravité de l'infection palustre dans une population peuvent être

évalués par la fréquence des fortes charges parasitaires observées. Outre les symptômes cliniques de l'accès palustre, la densité parasitaire est un facteur diagnostique important. Selon CHIPPAUX *et al.* (sous presse), une parasitémie supérieure à 3 000 GRP/mm³ est suffisante pour expliquer un épisode fébrile chez l'enfant vivant dans cette région d'Afrique, alors que GAZIN *et al.* (1988), dans une autre région écologique il est vrai, ont placé ce seuil à 10 000 GRP/mm³. La différence de fréquence de fortes charges, entre le groupe supplémenté et le groupe placebo, n'est significative pour aucun de ces deux seuils. Le titre moyen des anticorps est identique dans tous les groupes et son évolution ne se modifie pas au cours de l'étude. Ceci traduit vraisemblablement l'acquisition précoce des anticorps palustres chez les sujets soumis à une forte exposition en zone holoendémique. Cela montre également le manque de sensibilité de cet indicateur dans ce type de population.

La supplémentation ne semble pas modifier la sensibilité à l'infection palustre. La réponse des enfants carencés à la thérapeutique martiale *per os*, nettement favorable au plan de l'anémie et de la carence martiale, n'apparaît pas défavorable au plan de l'infection palustre. Il ne nous paraît donc pas justifié, dans l'état actuel de nos connaissances, d'en contre-indiquer l'usage en zone d'holoendémie palustre.

BIBLIOGRAPHIE

- ANDELMAN (M. B.) & SERED (B. R.). — Utilization of dietary iron by term infants: a study of 1 048 infants from a low socioeconomic population. *Am. J. Dis. Child*, 1966, **111**, 45-55.
- BYLES (A. B.) & D'SA (A.). — Reduction of reaction due to iron dextran infusion using chloroquin. *Br. Méd. J.*, 1970, **222**, 625-627.
- CHIPPAUX (J. P.) & AKOGBETO (M.). — Le paludisme urbain lagunaire. Enquête longitudinale à Cotonou. Études et thèses ORSTOM, 1991, sous presse.
- CHIPPAUX (J. P.), AKOGBETO (M.), MASSOUGBODJI (A.) & ADJAGBA (J.). — Mesure de la parasitémie palustre et évaluation du seuil pathogène en région de forte transmission permante. Études et thèses ORSTOM, 1991, sous presse.
- GAZIN (P.), COT (M.), SANA (S.), HALNA (J. M.), PAZART (L.), LEGRAND (D.), BOILLOT (F.), ROBERT (V.) & CARNEVALE (P.). — La part du paludisme dans les consultations d'un dispensaire sahélien. *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1988, **68**, 15-24.
- HARVEY (P. W. J.), HEYWOOD (P. F.), NESHEIM (M. C.), GALME (K.), ZEGANS (M.), HABICHT (J.-P.), STEPHENSON (L. S.), RADIMER (K. L.), BRABIN (B.), FORSYTH (K.) & ALPERS (M. P.). — The effect of iron therapy on malarial infection in Papua New Guinean schoolchildren. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1989, **40**, 12-18.
- HIGGS (J. M.) & WELLS (R. S.). — Chronic mucocutaneous candidiasis: associated abnormalities of iron metabolism. *Br. J. Dermatol.*, 1978, **86** (suppl. 8), 88-94.
- IHEANACHO (E. N.), SAMUNI (A.), AVRAMOVICI-GRISARU (S.), SAREL (S.) & SPIRA (D. T.). — Inhibition of *Plasmodium falciparum* growth by a synthetic iron chelator. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1990, **84**, 213-216.
- MASAWA (A. E. J.), MUIDI (J. M.) & SWAI (G. B. R.). — Infections in iron deficiency and other type of anemia in the tropics. *Lancet*, **ii**, 314-317.
- MURRAY (M. J.), MURRAY (A. B.), MURRAY (M. B.) & MURRAY (C. J.). — The adverse effect of iron depletion of the course of certain infection. *Br. Med. J.*, 1978, **ii**, 1113-1115.
- OPPENHEIMER (S. J.), GIBSON (F. D.), MACFARLANE (S. B.), MOODY (J. B.), HARRISON (C.), SPENCER (A.) & BUNARI (O.). — Iron supplementation increases prevalence and effects of malaria: report on clinical studies in Papua New Guinea. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1988, **80**, 603-612.
- PEARSON (H. A.) & ROBINSON (J. B.). — The role of iron in host resistance. *Adv. Pediat.*, 1976, **23**, 1-33.

Commentaire en séance : 13 mars 1991

COMMENTAIRE DE MONSIEUR A. CÉNAC

« L'action du fer n'est probablement pas la même suivant le statut en fer des enfants, même chez ceux qui ne sont pas anémiques. D'après notre expérience, le statut en fer dans une population rurale d'Afrique de l'Ouest est très souvent bas, mais il existe une grande hétérogénéité. »